

Hyaluronidasehemmung durch Moorlauge

von

ABOLFAZL ACHTIANI

1961

Aus der Medizinischen Poliklinik
der Universität München
(Direktor: Professor Dr. W. Seitz)

Hyaluronidasehemmung durch Moorlauge

Inaugural-Dissertation
Zur Erlangung der Doktorwürde in der
gesamten Medizin verfasst und einer
Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Abolfazl Achttiani

Aus
Teheran

1961



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Referent: Professor Dr. W. Seitz

Dekan: Professor Dr. Dr. H. Eyer

Tag der mündlichen Prüfung: 11.4.1961

Fotodruck: Mikrokopie G.m.b.H. München 2, Weinstr. 4

Inhaltsverzeichnis

Problematik.....	4
Methodik.....	11
Versuchsreihen.....	12
Berechnung der prozentualen Hemmung.....	17
Diskussion.....	26
Zusammenfassung.....	28
Literaturverzeichnis.....	29

Problematik

In verschiedenen Literaturangaben wird auf die Bedeutung der Zwischenzellsubstanz im rheumatischen Krankheitsgeschehen hingewiesen. Die Hauptbestandteile der Grundsubstanz sind Hyaluronsäure, Chondroitinschwefelsäure und Mucoitinschwefelsäure, von denen die beiden ersten durch das Fermentgemisch Hyaluronidase depolymerisiert werden (V i e r l i n g¹). Durch einen vermehrten Abbau der Zwischenzellsubstanz wird die Permeabilität erhöht. Normalerweise befindet sich das Hyaluronidase-Hyaluronsäuresystem in einem physiologischen Gleichgewicht. Die Aktivität der Hyaluronidase bzw. auch das Gleichgewicht zwischen Hyaluronidase und einer Antihyaluronidase regulieren den Viskositätsgrad der extrazellulären Grundsubstanz. Beim Rheumatismus wird eine erhöhte Kapillarpermeabilität gefunden²⁻¹¹, desgleichen auch eine erhöhte Hyaluronidaseaktivität^{10,12-25} bzw. eine Erniedrigung des Hyaluronidaseinhibitors Heparin²⁶. Nach C o h e n^{27,28} und anderen Autoren ähneln die histologischen Veränderungen

denen, die nach Hyaluronidasewirkung zu beobachten sind. Eine Permeabilitätsläsion im Kapillargebiet trägt wesentlich zur Erklärung der örtlichen Befunde beim Rheumatismus bei ²⁹ Eine aus den Kapillaren austretende Flüssigkeit und dadurch bedingtes perivaskuläres Ödem stören den Sauerstoffaustausch zwischen Blut und Gewebe. Nach G o o d ³⁰ und F l e c k e n s t e i n ³¹ lassen sich die Schmerzen besonders beim Muskelrheumatismus als Hypoxämieschmerzen erklären. Die charakteristischen, aber nach T e r b r ü g g e n ^{32,33} nicht spezifischen histologischen und anatomischen Veränderungen der rheumatischen Prozesse sollen durch langdauernde Hypoxämie entstehen können ^{30,34}. Folge einer mangelnden Gewebsernährung sind pathologisch-histologisch Entleerung der Grundsubstanz, Kollagenschwund, fibrinoide Verquellung, Nekrose und Degeneration sowie die zelluläre Reaktion des Granuloms ^{1,35-39}.

Es ist zu diskutieren, ob die histologischen Rheumaveränderungen, die als fibrinoide Verquellung, Aschoff'sche Knötchen und schließlich Vernarbung imponieren, nicht als etwas

Spezifisches, wenn auch als etwas Charakteristisches, sondern als unspezifische Folge einer Permeabilitätsstörung mit mangelhafter Gewebsernährung anzusehen sind ³⁸⁻⁴⁴. Auch die Riesenzellen sind nicht als spezifisch aufzufassen, da auch sie Bestandteil von Granulomen der verschiedensten Ätiologie sein können ⁴⁵. Histiozytäre Knötchen können auch bei anderen entzündlichen Vorgängen oder Reizeinwirkungen, nach Eiweißinjektionen, Serumbehandlung, bei zerfallenden Carcinomen, bakterillen Allgemeinerkrankungen, Verbrennungen usw. gefunden werden ^{38,39,43,46}

Nach diesen Überlegungen erscheint es nicht verwunderlich, wenn für die meisten in der Rheumatherapie angewandten Stoffe bereits eine hyaluronidasehemmende Wirkung nachgewiesen wurde, so für ACTH ^{24,25,47-50}, Cortison ^{11,24,25,51-55}, Salicylate ^{53,56-63}, Pyrazol- oder Pyrazolonabkömmlinge ⁶⁴, Oestrogene ^{10,55,65-69}, Vitamin E ⁷⁰, Echinacea purpurea ⁷¹, Roßkastanie ⁷²⁻⁷⁴, Heparin ^{23,24,63,75-85} usw..

Mathies ⁸⁶, Mathies und v. Werther ⁸⁷ und Rösch ⁸⁸ haben den Nachweis einer hyaluronidasehemmenden Wir-

kung auch für Moorbäder verschiedener Moorvorkommen führen können, und zwar sowohl für Moorbreibäder als auch für sogenannte Moorschwebstoffbäder, die in relativ großer Verdünnung einer Suspension aus Nativ-Moor angewandt werden.

Eine andere Anwendungsform der Moorbäder geschieht durch Verabreichung von Bädern in sogenannten Moorlaugen, die alkalische Moorauszüge darstellen. Diese Anwendungsformen bedeuten einen Unterschied zu den Moorbrei- und Moorschwebstoffbädern vor allem dadurch, daß es sich nicht um eine Anwendung eines Nativmoores handelt. Es wird vielfach die Meinung vertreten, daß dadurch eine abweichende Wirkung anzunehmen wäre. Am Beispiel der Hyaluronidasehemmung sollte deshalb ein Wirkungsvergleich einer der üblichen Moorlaugen gegenüber den von Mathies⁸⁶, Mathies und v. Werther⁸⁷ und Rösch⁸⁸ bereits untersuchten Bei- und Schwebstoffanwendungen der Neydhartinger und Reichenhaller Moorvorkommen vorgenommen werden. Die für diese Moore gefundenen Werte der Hemmung der Hyaluronidaseaktivität sind in Tabelle 1-3 zusam-

Zeitpunkt nach dem Bad	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel		Hyasehemmung	Irrtumswahrscheinlichkeiten	N
	vor	nach 30' Bad	vor	nach 30' Bad			
20' nach Moorschwebstoffbad	127 mm ²	109 mm ²	177 mm ²	160 mm ²	34,3%	2,5%	4
30' nach Moorschwebstoffbad	128 mm ²	120 mm ²	189 mm ²	167 mm ²	36,4%	2,5%	5
40' nach Moorschwebstoffbad	128 mm ²	123 mm ²	179 mm ²	161 mm ²	36,0%	5,0%	4
60' nach Moorschwebstoffbad	129 mm ²	126 mm ²	175 mm ²	166 mm ²	19,6%	-	4
90' nach Moorschwebstoffbad	127 mm ²	114 mm ²	179 mm ²	167 mm ²	23,1%	-	4
120' nach Moorschwebstoffbad	129 mm ²	115 mm ²	203 mm ²	178 mm ²	33,9%	5,0%	6
150' nach Moorschwebstoffbad	130 mm ²	124 mm ²	205 mm ²	203 mm ²	21%	-	5

T a b e l l e 1

(Hyaluronidaschemmung nach 30 Minuten Neydhartinger Moorschwebstoffbad)

Zeitpunkt nach dem Bad	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel		Hyasehemmung	Irrtumswahrscheinlichkeiten	N
	vor	nach	vor	nach			
20' nach Moorbreibad	129 mm ²	114 mm ²	192 mm ²	152 mm ²	63,3%	0,5%	5
30' nach Moorbreibad	126 mm ²	121 mm ²	182 mm ²	154 mm ²	50,5%	5,0%	4
40' nach Moorbreibad	129 mm ²	121 mm ²	175 mm ²	162 mm ²	29,3%	-	5
60' nach Moorbreibad	124 mm ²	122 mm ²	185 mm ²	173 mm ²	19,5%	-	4
90' nach Moorbreibad	122 mm ²	114 mm ²	185 mm ²	164 mm ²	33,3%	-	4
120' nach Moorbreibad	138 mm ²	129 mm ²	202 mm ²	191 mm ²	17,5%	-	5
150' nach Moorbreibad	138 mm ²	130 mm ²	202 mm ²	167 mm ²	55,0%	0,5%	5

T a b e l l e 2

(Hyaluronidasehemmung nach 30 Minuten Reichenhaller Moorbreibad 3:4)

Zeitpunkt nach dem Bad	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel		Hyasehemmung	Irrtumswahrscheinlichkeiten	N
	vor 30' Bad	nach 30' Bad	vor 30' Bad	nach 30' Bad			
20' nach Moorschwebstoffbad	127 mm ²	114 mm ²	183 mm ²	172 mm ²	19,6%	-	4
30' nach Moorschwebstoffbad	127 mm ²	128 mm ²	183 mm ²	188 mm ²	-8,9%	-	4
40' nach Moorschwebstoffbad	118 mm ²	114 mm ²	195 mm ²	178 mm ²	23,0%	-	7
60' nach Moorschwebstoffbad	125 mm ²	123 mm ²	188 mm ²	171 mm ²	27,0%	-	7
90' nach Moorschwebstoffbad	135 mm ²	128 mm ²	205 mm ²	179 mm ²	37,7%	2,5%	6
120' nach Moorschwebstoffbad	133 mm ²	129 mm ²	216 mm ²	189 mm ²	32,5%	5,0%	4
150' nach Moorschwebstoffbad	137 mm ²	125 mm ²	226 mm ²	193 mm ²	36,9%	2,5%	5

T a b e l l e 3

(Hyaluronidasehemmung nach 30 Minuten Reichenhaller Moorschwebstoffbad)

menfassend dargestellt. Die Bestimmungsmethodik war die gleiche, wie sie in dieser Arbeit angewandt wurde. Von den bekannten Moorlaugen wurde in der vorgelegten Arbeit die Pela-Moorlauge angewandt, die nach Meixner⁸⁹ einen relativ geringen Alkaligehalt aufweist.

Methodik

Die Moorlauge wurde in der Verdünnung 1:500 angewandt. Einem Bad solcher Konzentration und einer Temperatur von 37° C wurden 135 bis 200 g schwere weiße männliche Ratten 30 Minuten ausgesetzt und die Hyaluronidasehemmung vor und zu verschiedenen Zeiten nach dem Bad bestimmt. Die Bauchbehaarung der Tiere wurde mit Pilca in Äthernarkose 48 Stunden vor dem Versuch entfernt, um einerseits einen völligen Kontakt mit dem Bademedium zu schaffen und andererseits die Durchführung des angewandten Quaddel-Testes zu ermöglichen.

Die Bäder wurden in speziell konstruierten Drahtkäfigen durchgeführt, die eine orale Aufnahme der Badeflüssigkeit und eine enterale Resorption absolut verhindern.

Sowohl die Badeversuche als auch die Bestimmung der Hyaluronidasehemmung geschah in Evipan-Narkose (4 ccm Evipan pro 100 g Tiergewicht s.c.). Die Bestimmung der Hyaluronidasehemmung wurde so durchgeführt, daß je eine intracutane Quadrel von 0,1 ccm einer 0,6%igen Evansblaulösung und einer Farbstoff+Hyaluronidaselösung gesetzt wurde. Zur Herstellung von Farbstoff+Hyaluronidase wurde eine Trockenampulle Hyaluronidase (Kinetin), die 150 IE enthält, in 2 ccm der oben beschriebenen Evansblau-Lösung gelöst. (Infolgedessen wurden bei der intracutanen Injektion von 0,1 ccm 7,5 IE Hyaluronidase verwendet.)

10 Minuten nach der Injektion wurde die erreichte Ausbreitung des Farbstoff-Fleckes durch Übertragung der Konturen auf einen Zelluloidstreifen und planimetrische Ausmessung der Fläche bestimmt.

Versuchsreihen

In den nachstehend ausgewerteten Versuchen wurde die Hyaluronidasehemmung nach einem Bad von 30 Minuten Dauer in Pela-Moorlauge untersucht. Es wurde dabei die Hyaluronidasehemmung 30 Minuten

(1. Versuchsreihe), 40 Minuten (2. Versuchsreihe), 90 Minuten (3. Versuchsreihe), 120 Minuten (4. Versuchsreihe) und 150 Minuten (5. Versuchsreihe) nach Beendigung des Bades ermittelt. Für jede der angegebenen Versuchsreihen wurde zur Bestimmung der Hyaluronidasehemmung eine eigene Tiergruppe verwendet.

Die Ergebnisse finden sich, aufgegliedert für jede Versuchsreihe, auf den Tabellen 4-8.

Tier Nr.	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel	
		vor	nach	vor	nach
		30 Minuten Pela-Moorlauge-Bad			
I	145	108 mm ²	104 mm ²	200 mm ²	160 mm ²
II	155	92 mm ²	92 mm ²	184 mm ²	152 mm ²
III	145	100 mm ²	76 mm ²	196 mm ²	168 mm ²
IV	180	76 mm ²	72 mm ²	220 mm ²	104 mm ²

T a b e l l e 4
(1. Versuchsreihe)

Tier Nr.	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel	
		vor	nach 40 Minuten Pela-Moorlauge-Bad	vor	nach
I	175	116 mm ²	100 mm ²	136 mm ²	120 mm ²
II	185	116 mm ²	104 mm ²	200 mm ²	106 mm ²
III	153	132 mm ²	88 mm ²	160 mm ²	136 mm ²
IV	185	120 mm ²	100 mm ²	200 mm ²	120 mm ²

T a b e l l e 5
(2. Versuchsreihe)

Tier Nr.	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel	
		vor	nach 90 Minuten	vor	nach Pela-Moorlauge-Bad
I	185	96 mm ²	100 mm ²	168 mm ²	152 mm ²
II	165	120 mm ²	104 mm ²	168 mm ²	148 mm ²
III	175	104 mm ²	104 mm ²	176 mm ²	152 mm ²
IV	185	120 mm ²	116 mm ²	172 mm ²	160 mm ²

T a b e l l e 6
(3. Versuchsreihe)

Tier Nr.	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel	
		vor	nach 120 Minuten	vor	nach Pela-Moorlauge-Bad
I	165	100 mm ²	100 mm ²	204 mm ²	180 mm ²
II	155	108 mm ²	108 mm ²	188 mm ²	168 mm ²
III	140	100 mm ²	108 mm ²	204 mm ²	188 mm ²
IV	175	100 mm ²	108 mm ²	172 mm ²	156 mm ²

T a b e l l e 7
(4. Versuchsreihe)

Tier Nr.	Gewicht in g	Farbstoff-Quaddel		Farbstoff+Hyase-Quaddel	
		vor	nach 150 Minuten	vor	nach Pela-Moorlauge-Bad
I	200	120 mm ²	104 mm ²	264 mm ²	184 mm ²
II	165	144 mm ²	108 mm ²	220 mm ²	168 mm ²
III	172	112 mm ²	100 mm ²	204 mm ²	160 mm ²
IV	190	120 mm ²	94 mm ²	228 mm ²	172 mm ²

T a b e l l e 8
(5. Versuchsreihe)

Berechnung der prozentualen Hemmung

Zur Berechnung der prozentualen Hemmung wurde die Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel vor dem Versuch einer 0%igen Hemmung gleichgesetzt, während die Ausbreitung der Farbstoffquaddel vor dem Versuch einer 100%igen Hemmung der Hyaluronidaseaktivität entspricht, da eine Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel mit vollständig gehemmter Hyaluronidaseaktivität die gleiche Flächenausbreitung aufweisen würde. Unter Zuhilfenahme dieser beiden Festpunkte wurde aus der Ausbreitung der Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel nach Einwirkung des Moorlaugebades die Hemmung der Hyaluronidaseaktivität nach der Formel:

$$\frac{F_H \text{ vor} - F_H \text{ nach}}{F_H \text{ vor} - F \text{ vor}} = \text{Hemmung in Prozenten}$$

errechnet. Die Farbstoffquaddel nach Einwirkung des Bades diene lediglich der statistischen Feststellung eines etwaigen Einflusses auf die Ausbreitung der reinen Farbstoffquaddel auch ohne Hyaluronidasebeimengung.

Statistische Auswertung der Versuchsergebnisse

Die statistische Auswertung hatte für jede Tiergruppe, d.h. für jeden der in Betracht gezogenen Zeitpunkte nach Beendigung des Bades zu prüfen, ob die Quaddeln, Farbstoff- bzw. Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel, durch das Bad eine wesentliche Änderung erfahren haben. Prinzipiell hätte diese Prüfung getrennt für die reine Farbstoff-Quaddel und für die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel mittels des Student-Testes durchgeführt werden können. Es erschien uns jedoch zweckmäßiger, die Ergebnisse über die reine Farbstoff-Quaddel und über die Farbstoff+Hyaluronidase-Quaddel zunächst zusammenfassend in einer Varianz-Analyse zu bewerten. Bei Durchführung einer zweifachen Varianz-Analyse verbleibt nach Elimination der Varianz-Komponenten, die zu den Unterschieden zwischen den einzelnen Quaddeltypen bzw. den einzelnen Quaddeln zu den verschiedenen Zeitpunkten gehören, eine Rest-Varianz, die als Schätzwert für den Versuchsfehler angesehen werden kann. Dieser Rest-Varianz kommen bei je 4 Versuchstieren pro Tiergruppe 9 Freiheitsgrade zu. Legt man diese Rest-Varianz im

Vergleich der Mittelwerte zwischen die Quaddel vor und nach dem Bade zugrunde, so ergibt sich eine größere Präzision als bei Anwendung des Student-Testes, bei dessen Anwendung lediglich eine Schätzung des Versuchsfehlers mit 6 Freiheitsgraden zur Verfügung gestanden hätte. Das Ergebnis der Varianz-Analysen findet sich in den Tabellen 9-12. Es bedeutet hierin jeweils n die Zahl der Freiheitsgrade, SAQ das Summen-Abstands-Quadrat und MAQ das Mittlere-Abstands-Quadrat der jeweiligen Varianz-Komponente. Da für die vorliegende Fragestellung der Varianz-Quotient der Varianz-Komponente gegenüber der Rest-Varianz uninteressant ist, wurde er in den Schemata der Varianz-Analysen nicht vermerkt. Für die Prüfung der Mittelwerts-Differenzen zwischen den Quaddelgrößen vor und nach dem Bad interessiert hier nur die Rest-Varianz, die wir als eine Schätzung des Versuchsfehlers auffaßten. Dabei legten wir den ganzen statistischen Untersuchungen ein lineares statistisches Modell zugrunde, d.h. wir nahmen an, daß die Unterschiede zwischen entsprechenden Quaddeln zu verschiedenen Zeitpunkten von den jeweiligen Versuchstieren im

wesentlichen unabhängig sind.

Die statistische Prüfung des Unterschiedes zwischen der Größe entsprechender Quaddeln vor und nach dem Bad nahmen wir im Anschluß an die Varianz-Analysen mittels des Duncan-Testes vor, der eine simultane Prüfung mehrerer Mittelwertsdifferenzen im Anschluß an eine Varianz-Analyse gestattet. Das Ergebnis dieses Testes findet sich in den Tabellen 14-18.

Zunächst enthalten die Tabellen 14-18 in der Spalte $\bar{x}$ für jeden Zeitpunkt und jeden Quaddel-Typus den Mittelwert der gemessenen Quaddelflächen. Die mit s^2 überschriebene Spalte enthält die Varianzen dieser Meßwerte. Schließlich ist in der mit $\bar{x}_t - \bar{x}_0$ die Änderung angegeben, welche der jeweilige Quaddel-Typus nach dem Bad gegenüber seinem Wert vor dem Bad erfährt. Es war zu prüfen, ob dieser Wert statistisch als von 0 verschieden angesehen werden kann und die Irrtumswahrscheinlichkeit zu bestimmen, mit der eine solche Behauptung aufgestellt werden kann. Nur wenn diese Irrtumswahrscheinlichkeit nicht größer als 5% bzw. nicht größer als 1% ist,

kann als statistisch schwach bzw. statistisch ausreichend gesichert werden, daß zwischen der Ausbreitung des jeweiligen Quaddel-Typus vor und nach dem Bad ein Unterschied besteht. In der Spalte Sicherung findet sich diese Irrtumswahrscheinlichkeit, die wir mittels des Duncan-Testes ermittelten, soweit sie die angegebenen Werte 5% bzw. 1% nicht überschreiten. Schließlich enthalten die Tabellen 14-18 noch die prozentuale Hyaluronidasehemmung, die wir in oben angegebener Weise berechneten. Es sei darauf hingewiesen, daß wir dieser Berechnung nicht die angegebenen Mittelwerte, sondern zur Vermeidung unnötiger Abrundungsfehler die Summe aller gemessener Werte zugrundelegten. Die Ergebnisse der prozentualen Hyaluronidasehemmung sind zusammengefaßt in Abbildung 1 graphisch dargestellt.

Varianz-Komponente	- 21 -				
	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	1.316	439	1,30	-
Zwischen Stufen	3	33.516	11.172	32,98	0,1%
Tiere - Stufen	9	3.052	339		
Gesamt-Varianz	15	37.884	2.526		

$n = 3; \chi^2_{\text{emp.}} = 2,701; p = 30\%$

T a b e l l e 9

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	647	215	-	
Zwischen Stufen	3	12.483	4.161	12,03	0,1%
Tiere - Stufen	9	3.112	346		
Gesamt-Varianz	15	16.242	1.083		

$n = 3; \chi^2_{\text{emp.}} = 9,465; p = 2\%$

T a b e l l e 10

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	344	115	2,95	-
Zwischen Stufen	3	12.344	4.115	100,00	0,1%
Tiere - Stufen	9	352	39		
Gesamt-Varianz	15	13.040	869		

$n = 3; \chi^2_{\text{emp.}} = 4,421; p = 20\%$

T a b e l l e 11

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	555	185	1,99	-
Zwischen Stufen	3	25.403	8.468	91,05	0,1%
Tiere - Stufen	9	833	93		
Gesamt-Varianz	15	26.791	1.786		

$$n = 3; \chi^2_{\text{emp.}} = 8,090; p = 2\%$$

T a b e l l e 12

Varianz-Komponente	n	SAQ	MAQ	F _{emp.}	p
Zwischen Tieren	3	1.239	413	2,22	-
Zwischen Stufen	3	38.191	12.730	68,44	0,1%
Tiere - Stufen	9	1.676	186		
Gesamt-Varianz	15	41.106	2.740		

$$n = 3; \chi^2_{\text{emp.}} = 6,175; p = 10\%$$

T a b e l l e 13

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	4	94	187			
FH_v	4	200	224			
$F_{30'}$	4	86	219	+ 8		-
$FH_{30'}$	4	146	827	- 54	49,1%	1%

T a b e l l e 14

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	4	121	57			
FH_v	4	174	997			
$F_{40'}$	4	98	48	- 23		-
$FH_{40'}$	4	120	150	- 54	82,9%	1%

T a b e l l e 15

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	4	110	144			
FH_v	4	171	15			
$F_{90'}$	4	106	48	- 4		-
$FH_{90'}$	4	153	25	- 18	28,6%	1%

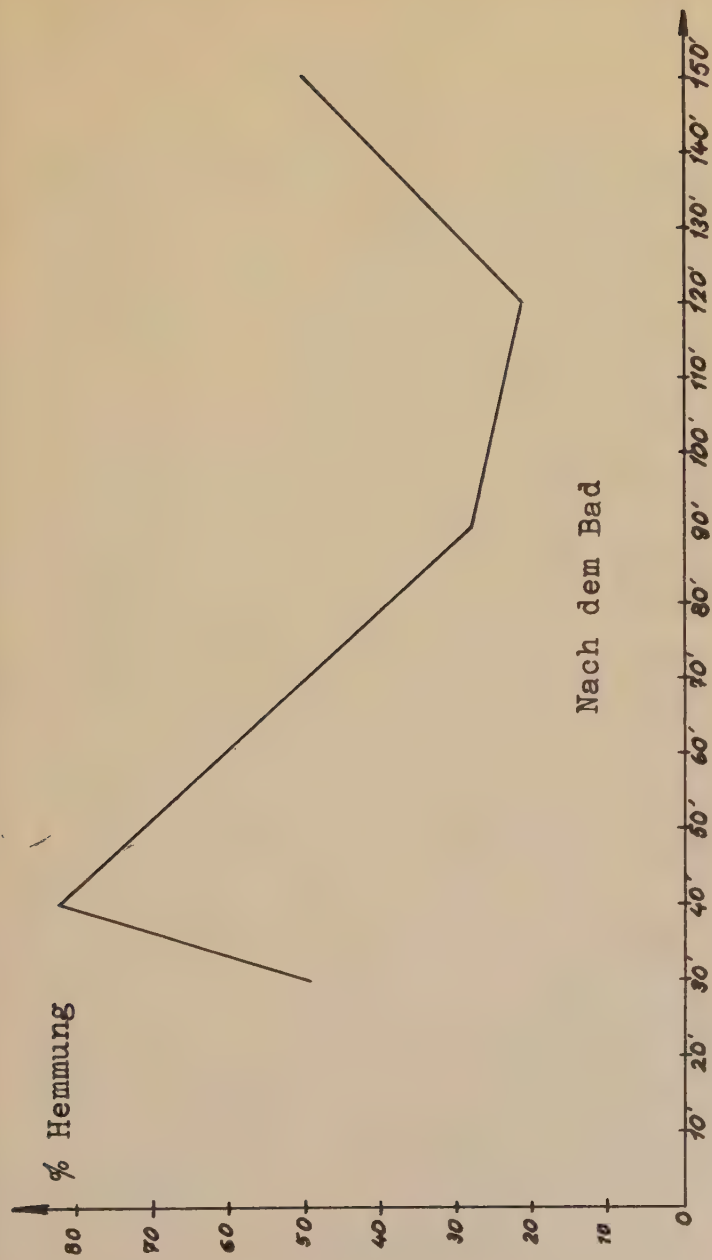
T a b e l l e 16

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	4	102	16			
FH_v	4	192	235			
$F_{120'}$	4	106	16	+ 4		-
$FH_{120'}$	4	173	196	- 19	21,6%	5%

T a b e l l e 17

	N	$\bar{x}$	s^2	$\bar{x}_t - \bar{x}_o$	Hemmung	p
F_v	4	124	192			
FH_v	4	229	644			
$F_{150'}$	4	101	36	- 23	19,6%	5%
$FH_{150'}$	4	171	100	- 58	50,4%	1%

T a b e l l e 18



Nach dem Bad

Abbildung 1 - Graphische Darstellung der zusammengefassten prozentualen Hyaluronidashemmung durch Moorlauge

Diskussion

Die Versuchsergebnisse der vorgelegten Arbeit zeigen, daß im Tierexperiment auch Bäder einer Moorlauge eine statistisch zu sichernde Hemmung der Hyaluronidaseaktivität von maximal 82,9% (40 Minuten nach Ende des Bades) aufweisen, die den von Mathies⁸⁶, Mathies und v. Werther⁸⁷ und Rösch⁸⁸ gefundenen Hemmungswerten bei verschiedenen Nativ-Mooranwendungen von 36,4% (Neydhartinger Moorschwebstoffbad), 37,7% (Reichenhaller Moorbreibad) gegenüber stehen. Wenn auch aus den Angaben der prozentualen Hyaluronidasehemmung nicht unbedingt quantitative Wirkungsvergleiche möglich sind, so besagen die Ergebnisse doch, daß auch Bäder in alkalischen Moorauszügen eine starke Hemmung der Hyaluronidaseaktivität bewirken. Von Mathies⁹⁰ und Lingnau⁹¹ durchgeführte Versuche mit warmen Wasserbädern gleicher Temperatur und Dauer, deren Ergebnisse in Tabelle 19 zusammengestellt sind, zeigen, daß ein Wärmeeffekt nicht vorliegt, sondern es sich um einen Effekt der im Moor bzw. der Moorlauge wirksamen Stoffe handeln muß.

Zeitpunkt nach Wasserbad	Farbstoff-Quaddel vor nach 30' Bad		Farbstoff+Hyase-Quaddel vor nach 30' Bad		Hyase- hemmung	Irrtums- wahrschein- lichkeiten	N
20' nach Wasserbad	120 mm ²	128 mm ²	248 mm ²	243 mm ²	3,7%	-	4
30' nach Wasserbad	124 mm ²	133 mm ²	248 mm ²	247 mm ²	0,4%	-	4
40' nach Wasserbad	143 mm ²	141 mm ²	253 mm ²	257 mm ²	-3,5%	-	4
60' nach Wasserbad	143 mm ²	137 mm ²	253 mm ²	251 mm ²	2,0%	-	4
90' nach Wasserbad	137 mm ²	138 mm ²	253 mm ²	262 mm ²	-7,6%	-	4
120' nach Wasserbad	137 mm ²	143 mm ²	253 mm ²	250 mm ²	3,1%	-	4
150' nach Wasserbad	133 mm ²	133 mm ²	212 mm ²	216 mm ²	-5,9%	-	4

T a b e l l e 19

(Hyaluronidasehemmung nach 30 Minuten Wasserbad von 35°C)

Zusammenfassung

Nach Hinweis auf die Bedeutung der hyaluronidase-hemmenden Wirkung als wichtigen Teileffekt anti-rheumatischer Stoffe und Behandlungsmethoden wurde in der vorgelegten Arbeit die hyaluronidasehemmende Wirkung eines alkalischen Moorauszuges untersucht. Es wurde eine ausführlich beschriebene Farbstoff-Hyaluronidase-Methode angewandt. Die Ergebnisse zeigen, daß bei Ratten Bäder einer Moorlaugekonzentration von 1:500 ebenso wie Bäder von einem Schwebstoff von 1:500 bzw. einem Brei von 3:4 von Nativ-Mooren verschiedener Moorkommen eine statistisch gesicherte hyaluronidasehemmende Wirkung erkennen lassen. Da Wasserbäder von ebenfalls 37°C und 30 Minuten Dauer keine Hyaluronidasehemmung hervorbringen ist anzunehmen, daß keine Wärmewirkung vorliegt, sondern der Effekt in den in der Moorlauge enthaltenen Wirkstoffen zu suchen ist.

Literaturverzeichnis

- 1) Vierling: Diss. München 1953
- 2) Eppinger: Permeabilitätspathologie, Wien 1949
- 3) Epstein und Greenspan: Arch. int. Med.
1941, 1077
- 4) Hollmann: Heilkunst 66 (1953), 293
- 5) Mathies: Planta Medica 2 (1954), 129 u. 148
- 6) Mathies: Hippokrates 23 (1952), 617
- 7) Ratschow: Ther. Gegenw. 90 (1951), 129
- 8) Slauck; Medizinische 1952, 1447
- 9) Slauck u. Mahla: Arzt und Patient: 63 (1950),
159
- 10) Schoen: 9. Fortb. Kurs für Ärzte, Regens-
burg, Oktober 1952
- 11) Schoen: Dtsch. med. Wschr. 77 (1952), 558
- 12) Terbrüggen, A.: Dtsch. med. J. 5 (1954), 312
- 13) Terbrüggen, A.: Ärztl. Prax. 6 (1954), 40
- 14) Abrahams, G. u. Glynn, J.: Clin. Sci.
8 (1949), 171
- 15) Evers, A.: zit. Schliephake, E. u. Smets, R.:
Münch. med. Wschr. 97 (1955), 56
- 16) Glick, D. u. Sylvén B.: Science 113 (1951), 338
- 17) Guerra, F.: Science 103 (1946), 696
- 18) Hartmann u. Matijevic: Zschr. Rheumaforsch.
11 (1952), 23
- 19) Jahnke, Ärzt. Wschr. 6 (1951), 1153
- 20) Klemperer, A.: Amer. J. Med. 10 (1951), 405

- 21) Meyer, K.: *Physiol. Rev.* 27 (1947), 335
- 22) Rimington, C.: *Ann. Rheumat. Diss.* 8 (1949), 34
- 23) Seifter, J. u. Mitarb.: *Proc. Soc. Exper. Med. Biol.* 72 (1949), 277
- 24) Stepantschitz, G.: *Österr. Ärztekongr. d. Van Swieten-Ges., Salzburg, September 1953*
- 25) Stepantschitz, G. u. Kresbach, E.: *Zschr. Rheumaforsch.* 13 (1954), 266
- 26) Perlick, E.: *Plasma* (1953), 2
- 27) Cohen: *Ann. Rheumat. Dis.* 8 (1949), 31
- 28) Cohen: *Chem. Abstr.* 44 (1950), 31
- 29) Mathies, H.: *Med. Klin.* 52 (1957), 1676
- 30) Godd: *Dtsch. med. Wschr.* 76 (1951), 830
- 31) Fleckenstein: *Die periphere Schmerzauslösung und Schmerzausschaltung, Verlag Steinkopff, Frankfurt 1950*
- 32) Terbrüggen: *Dtsch. med. J.* 11/12 (1954)
- 33) Terbrüggen: *Ärzt. Prax.* 6 (1954), 40
- 34) Leonhartsberger: *Münch. med. Wschr.* 96 (1954), 987
- 35) Leonhartsberger: *Münch. med. Wschr.* 96 (1954), 1039
- 36) Klinge, F.: *zit. Schoen* (70)
- 37) Meyer, K.: *Physiol. Rev.* 27 (1947), 335
- 38) Terbrüggen, A.: *Dtsch. med. J.* 5 (1954), 312
- 39) Ders.: *Ärzt. Prax.* 6 (1954), 40
- 40) Hueck: *Fortb.-Kurs, Wiessee 1953*

- 41) Kicker, G.: Der Rheumatismus. VI. Dresden 1938
- 42) Letterer, E.: zit. Darst. v. Kraus, Die Tuberculose, Stuttgart 1951
- 43) Gäff: zit. Gottron, Monatskurse ärztl. Fortb. 1954, 64
- 44) Chiari, H.: Monatskurse ärztl. Fortb. 1956, 45
- 45) Gloggengießer, W.: Münch. med. Wschr. 97 (1955), 1290
- 46) Klinge, F.: zit. Chiari (44)
- 47) Gibian, H.: Angew. Chemie 63 (1951), 105
- 48) Bywaters, E.G.L. u. Dixon, A.H.: zit. Giggiberger, H.: (74)
- 49) Kleinsorge, H. u. Pohl, W.: Medizinische 1952, 1463
- 50) Opsahl, J.C. u. Mitarb.: Ann. N.Y. Acad. Sci. 52 (1950), 1141
- 51) Schmidt, H. u. Mitarb.: Dtsch. med. Wschr. 75 (1950), 790
- 52) Seifter, J. u. Mitarb.: Proc. Soc. Exper. Med. Biol. 72 (1949), 277
- 53) Schoen, R.: Ärztl. Fortb. (1954), 1
- 54) Birke, G.: Acta med. scand. 144 (1953), 455
- 55) Wattenberg, W. u. Glick, D.: J. biol. Chemie 179 (1949), 1213
- 56) Kvasniewski: zit. Fähndrich, W.H.: 1952, 1450
- 57) Guerra, F.: Science 103 (1946), 696
- 58) Dry, Butt: Proc. Staff Meeting Mayo Clinic 21 (1946), 26
- 59) Guerra, F.: J. Pharmacol. 87 (1946), 193
- 60) Guerra, F.: Proc. Soc. Exper. Biol. a. Med. 87 (1946), 3

- 61) Dorfman, A. u. Mitarb.: Amer. J. Dis. Child.
77 (1949), 106
- 62) Swyer: Biochem. J. 42 (1948), 32
- 63) Forrest u. Mitarb.: J. Pharmacy Pharmacol.
4 (1952), 231
- 64) Domenjoz, R.: Arch. exper. Path. u. Pharmacol.
225 (1955), 14
- 65) Koch, W.: Monatsschr. Tierheilk. 5 (1953), 28
- 66) Heim, E.: Fortpfl., Zuchthygien. u. Haustier-
besamung 4 (1954), 5
- 67) Sprunt, D.H.: Amer. Rev. Tbc. 59 (1949), 185
- 68) Obal, A.: Ärztl. Wschr. (1950), 804
- 69) Sprunt, D.H. u. Mitarb.: J. exper. Med. 67
(1938), 159
- 70) Miller u. Dessert: zit. R. Beckmann u. Kuhl-
mann, F.: Münch. med.
Wschr. 96 (1954), 970
- 71) Büsing, K.-H.: Arzneimittelforsch. 2 (1952), 467
- 72) Giggelberger, H. u. Kleibel, F.: Klin. Wschr.
1953, 475
- 73) Mathies, H.: Planta medica 2 (1954), 129, 148
- 74) Giggelberger, H.: Dtsch. med. Wschr. 78 (1953), 1439
- 75) Bally, P.R.: Zschr. klin. Med. 148 (1951), 295
- 76) McLean, D.J.: J. Path. Bact. 54 (1942), 284
- 77) McLean, D.J. u. Hale: Biochem. J. 35 (1941), 159
- 78) Alburn, H.E.: Fed. Proc. 8 (1949), 5
- 79) Rogers, H.J.: Biochem. J. 40 (1946), 583
- 80) Kulonen, E.: Ann. med. exp. biol. Fenniae
30 (1952), 267

- 81) Hadidan u. Pirie: Biochem. J. 42 (1948), 266
- 82) Bergamini: Boll. Ist. sieroter. milan.
27 (1948), 115
- 83) Donzelot, E. u. Kaufmann, H.: Presse méd.
57 (1949), 989
- 84) Braun-Falco u. Mitarb.: Arch. Dermat. Syph.
194 (1953), 392
- 85) Mendes de Leon, Ch.: Nederld. Tijdschr.
Geneesk. 96 (1952), 2417
- 86) Mathies, H.: Med. Mschr. 12 (1958), 695
- 87) Mathies, H. u. v. Werther, G.: Zsch. angew.
Bäder-Klimahk. 5 (1958), 503
- 88) Rösch, U.: Diss. München 1959
- 89) Meixner, H.: Medizinische 1954, 687
- 90) Mathies, H.: Arch. physik. Ther. im Druck
- 91) Lingnau, W.: Diss. München in Vorbereitung

Herrn Prof. Dr. W. Seitz möchte ich ergebenst für die Überlassung des Themas danken.

Herrn Dr. H. Mathies danke ich für die Anregung zu dieser Arbeit und für die Ratschläge während der Versuche und während der Abfassung der Arbeit. Herrn Dipl.-Math. K. Liebrich danke ich für die Bearbeitung der statistischen Auswertung.

Ich wurde am 21. März 1934 in Teheran geboren. Dort besuchte ich die Volksschule und danach die Oberschule (Lycée Franco-Iranien), an welcher ich 1952 die Reifeprüfung bestand. Anschließend besuchte ich die naturwissenschaftliche Klasse und bestand das zweite persische Abitur 1953.

Ich begann mit dem Studium an der Medizinischen Fakultät der Christian-Albrecht-Universität in Kiel und studierte dort ein Semester. Die folgenden Semester verbrachte ich in München und schloß im Juli 1957 mein vorklinisches Studium mit der ärztlichen Vorprüfung ab. Die klinischen Semester studierte ich ebenfalls in München, wo ich auch meine Famulaturzeit ableistete und 1960 das medizinische Staatsexamen ablegte.

Seit Sommer 1959 war ich an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik München mit der Bearbeitung meiner Dissertation beschäftigt.

